

**THIS PAGE IS INSERTED BY OIPE SCANNING
AND IS NOT PART OF THE OFFICIAL RECORD**

Best Available Images

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

BLACK BORDERS ✓

TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT

BLURRY OR ILLEGIBLE TEXT

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLORED PHOTOS HAVE BEEN RENDERED INTO BLACK AND WHITE

VERY DARK BLACK AND WHITE PHOTOS

UNDECIPHERABLE GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE THE BEST AVAILABLE
COPY. AS RESCANNING *WILL NOT*
CORRECT IMAGES, PLEASE DO NOT
REPORT THE IMAGES TO THE
PROBLEM IMAGE BOX.**

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/44

(45) 공고일자 1995년 07월 07일
(11) 등록번호 특 1995-0007228
(24) 등록일자

(21) 출원번호	특 1987-0008580	(65) 공개번호	특 1989-0003375
(22) 출원일자	1987년 08월 05일	(43) 공개일자	1989년 04월 14일
(73) 특허권자	화이자 인코포레이티드 알렌 제이. 스피겔		
(72) 발명자	미합중국 뉴욕 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235 에드워드 데이비슨 영국 켄트 마게이트 클리프톤빌 레이세스터 애비뉴 45 제임스 잉그램 웰리스 영국 켄트 캔터베리 웅햄 하이 스트리트 리지웨이즈 이병호, 최달용		
(74) 대리인	이병호, 최달용		

심사관 : 이병현 (책
자공보 제4033호)

(54) 앙로디핀의 베실레이트염

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

앙로디핀의 베실레이트염

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 앙로디핀의 개선된 약제학적 염 및 그의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

화합물, 앙로디핀(3-에틸-5-에틸-2-(2-아미노에톡시메틸)-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-에틸피리딘-3,5-디카복실레이트)는 허혈 치료제 및 고혈압 치료제로서 유용한 강력하고 장기간에 걸쳐 활성을 나타내는 칼슘 통로 차단제이다.

유럽 특허원 공개 공보 제89167호는 앙로디핀의 약제학적으로 허용되는 염의 상이한 형태를 다양하게 기술하고 있다. 특히 약제학적으로 허용되는 산부가염은, 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 것으로서, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 또는 산 인산염, 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르테레이트, 시트레이트 및 글루코네이트 염이다. 이들 염중에서, 말레에이트가 특히 바람직한 것으로 기재되어 있다.

예기치 않게도, 벤젠 설포네이트염(이하에서는, 베실레이트염이라 함)은 공지된 앙로디핀의 염에 비해 다수의 장점을 지니는 것으로 밝혀졌으며, 또한 예기치 않게도, 앙로디핀의 약제학적 제형의 제조를 특히 적절하게 만드는 우수한 제형 특성의 독특한 조합을 갖는 것으로 밝혀졌다.

아리하여, 본 발명은 앙로디핀의 베실레이트염을 제공한다.

본 발명의 또 다른 양태는 앙로디핀의 베실레이트염과 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와의 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 앙로디핀의 베실레이트염을 부형제와 혼합된 상태로 포함하는 정제도 제공한다. 바람직한 제형은 베실레이트염, 미세결정성 셀룰로오스와 같은 압착보조제, 무수 이염기성 인산칼슘과 같은, 정제에 광택을 제공하는 첨가제, 나트륨 전분 글리콜레이트와 같은 붕해제 및 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제를 포함한다.

또한, 본 발명은 앙로디핀의 베실레이트염을 부형제와 혼합된 상태로 포함하는 캡슐제를 제공한다. 바람직한 제형은 상기한 바와 같은 베실레이트염, 불활성 희석제, 건조 붕해제 및 윤활제를 포함한다.

본 발명은 또한 비경구 투여용 열균 수용액중 앙로디핀의 베실레이트염을 제공한다. 바람직하게, 상기한 용액은 10 내지 40용적%의 프로필렌글리콜, 및 바람직하게는 또한 용혈현상을 방지하는데 충분한 양(예: 약 1% w/v)의 염화나트륨을 함유한다.

본 발명은 또한 인체의 허혈성 심장질환, 특히 앵기나, 또는 고혈압을 치료하는데 유용한 앙로디핀의 베실레이트염을 제공한다.

본 발명은 또한 앙로디핀 염기를 불활성 용매중에서 벤젠설포산 또는 그의 암모늄염의 용액과 반응시킨 후 앙로디핀의 베실레이트염을 회수함으로써, 앙로디핀의 베실레이트염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

바람직한 불활성 용매는 공업용 메틸화 주정이다.

암로리핀은 유리 염기형태인 것이 유용하나, 실제로, 이는 약제학적으로 허용되는 산과의 염형태로 가장 적합하게 투여된다. 이러한 목적에 부합될 수 있도록, 약제학적으로 허용되는 염은 (1) 우수한 용해도 ; (2) 우수한 안정성 ; (3) 비흡습성 ; 및 (4) 정제 제형으로의 가공성과 같은 네가지 물리화학적 기준을 충족시켜야 한다.

상기한 염들중 다수가 상기한 기준의 일부는 만족시키지만, 어떠한 것도 상기한 네가지 기준을 모두 만족시키지는 못하는 한편, 바람직한 말레에이트 조차도 용해도는 매우 높으나, 수주일 후에 용액중에서 분해되는 경향이 있는 것으로 본 발명에 의해 밝혀졌다. 결국, 암로리핀의 약제학적으로 허용되는 염의 범위는 하기 기준을 이용하여 제조되고 평가된다.

1. 일반적으로, 양호한 수성 용해도가 양호한 생체이용율에 필요한 것은 당해 분야에서 공지되어 있다. 보다 높은 용해도가 주사 액체를 제형화하는데 필요하나, 통상 1 내지 7.5의 pH에서 1mg/ml 이상의 용해도가 권장된다. 또한, 혈액의 pH(7.4)에 근접하는 pH를 갖는 용액을 제공하는 염이 바람직한데, 이는 생체내에서 쉽게 혼화가능하고 그의 용해도를 변화시키지 않으면서 필요한 pH범위로 쉽게 완충화시킬 수 있기 때문이다.

하기 비교 데이터로부터 알 수 있는 바대로, 암로리핀의 베실레이트염은 기타 염들과 비교시 우수한 용해도 특성을 나타낸다.

[표 1]

염	용해도(mg/ml)	포화시와 pH
벤젠 설포네이트(베실레이트)	4.6	6.6
톨루엔 설포네이트(토실레이트)	0.9	5.9
에탄 설포네이트(에실레이트)	25	3.1
석시네이트	4.4	4.9
살리실레이트	1.0	7.0
말레에이트	4.5	4.8
아세테이트	50	6.6
염산염	50	3.5

2. 고체상태에서의 우수한 안정성이 정제 및 캡셀제에 매우 중요한 한편, 용액중에서의 우수한 안정성이 수성 주사제에 필요하다.

화학적 안정성에 대해 선별하기 위해서, 각각의 염을 분말 비히클에서 혼합시켜 정제 또는 캡셀제를 형성시킨다. 정제의 경우, 비히클은 50 : 50의 미세결정성 셀룰로오스와 무수 이염기성 인산칼슘의 배합물로 이루어진다. 캡셀제의 경우, 비히클은 4 : 1의 만니톨과 건조된 옥수수 전분의 배합물로 이루어진다. 이어서, 이들은 밀봉 바이알 중에서 50 내지 75℃하에 3주간 저장한다. 약제 및 염의 분해 생성물을 메탄올 : 클로로포름(50 : 50)으로 추출하고, 실리카 tlc 판상에서 다양한 용매계를 사용하여 분리시킨다.

그 결과를 비교하고, 염은 생성된 분해 생성물의 수 및 양에 따라 등급화한다.

그 결과를 비교하면, 베실레이트가 가장 안정한 염이고, 염산염이 가장 불안정하다는 다음과 같은 순위가 나타난다 :

염	안정성
베실레이트	가장 안정 ↓ 불안정
에실레이트	
토실레이트	
석시네이트	
살리실레이트	
말레에이트	
아세테이트	
염산염	불안정

3. 안정한 제형을 제조하기 위해서는 비흡습성 염을 만드는 것이 바람직하다. 약제 함량이 높은 고체상태에서, 수분이 흡수된 필름은 가수분해 및 화학적 분해에 대한 인자로서 작용할 수 있다. 약제 또는 그의 염의 흡습성은 보통 불안정성의 원인인 유리 수분에 기여한다.

말레에이트, 토실레이트 및 베실레이트염만이 75% 상대습도하에 37℃에서 24시간 동안 노출시킨 경우에 어떠한 수분도 흡수하지 않는다. 95% 상대습도하에 30℃에서 3일간 노출시키는 경우, 베실레이트 및 말레에이트는 무수 상태로 남아있는 반면에, 토실레이트는 이수화염을 형성시킨다. 따라서, 베실레이트염은 비흡습성인 것으로 간주될 수 있고, 고유한 화학적 분해의 위험을 감소시키면서 안정한 제형을 제공할 수 있다.

4. 허용되는 염의 최종 특성으로 간주되는 것은 가공성, 즉 압착특성 및 정제 제조기에 점착하거나 점착하지 않는 능력이다.

고용량 제형에 대해, 우수한 압착성은 정연한 정제의 제조시 매우 중요하다. 저용량 정제에서는, 압착 보조제라 불리우는 적절한 희석용 부형제를 사용함으로써 우수한 압착성의 필요성을 다소 감소시킬 수

있다. 미세결정성 셀룰로오즈는 통상적으로 사용되는 압착 보조제이다. 그러나, 어떠한 용량에서도 정제 제조기의 펀치에서의 약제의 정착은 방지되어야 한다. 약제가 펀치 표면상에 적재될 경우, 이는 정제 표면에 자극을 남김으로써 이를 바람직하게 사용할 수 없게 만든다. 또한, 이러한 방식의 약제 정착은 정제를 기계로부터 분리시킬 경우에 고탈착력을 요구한다. 실제로, 정착성은, 전체 습윤 처리, 부형제의 신중한 선택 및 다량의 정착방지제(예 : 스테아르산 마그네슘)의 사용에 의해 감소시킬 수 있다. 그러나, 우수한 정착 방지 특성을 갖는 염을 선택함으로써 상기한 정착성 문제를 감소시킬 수 있다.

다양한 암로디핀의 염의 정착성을 비교하기 위해서, 통상적 정제 제조기를 사용하여 하기 공정을 수행한다 : 황산칼슘 이수화물, 미세결정성 셀룰로오즈 및 암로디핀 베실레이트(47.5 : 47.5 : 5)를 함유하는 정제 50개를 제조하고, 정제 펀치에 정착된 물질을 메탄올을 사용하여 추출하고, 그 양을 분광계로 측정한다. 상기 공정을 100, 150, 220, 250 및 300개의 정제로 반복 수행한다. 각각의 수행후에, 정제 펀치에 정착된 물질을 메탄올로 추출하여 그 양을 측정한다. 그 값들을 플롯팅(plotting)하고, 이로부터 작성된 선의 기울기로부터 평균값을 계산한다.

상기한 바와 같은 공정을 각각의 암로디핀의 염에 대해 반복 수행한다. 정제 펀치에 대해 정착성인 것으로 측정된 암로디핀의 양은 각각의 염에 대해 말레에이트염에 대한 상대적인 비율로 표 2에 나타냈다 :

[표 2]

염	정 착 성	
	정제 cm ² 당 암로디핀(μ g)	말레에이트에 대한 상대적 비율
메실레이트	1.16	58%
베실레이트	1.17	59
토실레이트	1.95	98
말레에이트	1.98	100
유리 염기	2.02	102
석시네이트	2.39	121
염산염	2.51	127
살리실레이트	2.85	144

명백히, 베실레이트는 말레에이트에 비해 탁월한 정착 방지 특성을 갖는다. 메실레이트도 또한 우수한 가공성을 나타내나, 이는 무수물로서 분리되는 경향이 있고, 이 무수물은 1수화물로 평형화되어, 제조후에 다양한 조성물로 됨으로써 정제로 사용할 수 없게 만든다.

따라서, 암로디핀의 베실레이트염만이 암로디핀의 약제학적 제형의 제조에 매우 적합한 우수한 용해도, 우수한 안정성, 비흡습성 및 우수한 가공성의 독특한 조합을 제공한다.

본 발명을 더욱 쉽게 이해하기 위해서, 하기 실시예를 참고로 예시한다.

실시예 1

암로디핀의 베실레이트염의 제조방법

암로디핀 염기(65.6g, 0.161몰)를 공업용 메틸화 주정(326.4ml)중에서 슬러리화시키고, 5℃로 냉각시킨다. 벤젠설폰산(26.2g, 0.168몰)을 5℃에서 공업용 메틸화 주정(65.6ml)에 용해시키고, 염기의 슬러리에 가한다. 이어서, 수득된 슬러리를 과립화시키고, 여과시키며, 2용적의 공업용 메틸화 주정(65.6ml)으로 세척한다. 습윤성 고체를 공업용 메틸화 주정(327.6ml)중에서 5℃하에 1시간 동안 슬러리화시키고, 여과시키며, 2용적의 공업용 메틸화 주정(65.6ml)으로 세척한 후, 진공하에 55℃에서 24시간 동안 건조시킨다. 하기한 분석치를 갖는 수득물 76.5g(83.8%)을 수득한다.

융점 : 201.0℃

원소분석(%)

계산치 : C : 55.07, H : 5.51, N : 4.94

실측치 : C : 54.91, H : 5.46, N : 4.93.

실시예 2

암로디핀의 베실레이트염을 함유하는 정제의 제조방법

암로디핀 베실레이트를 나트륨 전분 글리콜레이트 및 무수 이염기성 인산칼슘과 5분간 혼합시킨다. 혼합물을 체질하고, 재혼합시키고, 재차 체질한 후, 미세결정성 셀룰로오즈와 혼합시킨다. 이어서, 수득되는 혼합물을 재차 체질하고, 추가로 10분간 혼합시킨다. 최종적으로, 스테아르산 마그네슘을 가하여 전체 혼합물을 5분간 혼합시킨다. 이어서, 혼합물을 통상적인 정제 제조기를 사용하여 타정한다.

상기 방법을 사용하여 표 3에 기재된 암로디핀 베실레이트염을 상이한 농도로 함유하는 정제를 제조한다.

[표 3]

정제의 조성				
베실레이트염 (mg)	미세결정성 셀룰로오즈 (mg)	무수 이염기성 인산칼슘(mg)	나트륨 전분 글리콜레이트(mg)	스테아르산 마그네슘(mg)
1.736	63.514	31.750	2.00	1.00
3.472	62.028	31.500	2.00	1.00
6.944	124.056	63.000	4.00	2.00
13.889	248.111	126.000	8.00	4.00

[실시예 3]

암로디핀의 베실레이트염을 함유하는 캡셀제의 제조방법

미세결정성 셀룰로오즈 및 건조 옥수수 전분을 예비혼합시킨다. 이어서, 암로디핀의 베실레이트염을 상기 예비혼합물의 일부와 혼합시킨 후 체질한다. 나머지 예비혼합물을 가하여 10분간 혼합시킨다. 이어서, 재차 체질하고 5분간 더 혼합시킨다.

상기 방법을 사용하여, 표 4에 나타난 상이한 농도의 암로디핀 베실레이트염을 함유하는 혼합물을 제조한 후, 이를 적절한 크기의 캡셀에 충전시킨다.

[표 4]

캡셀제의 조성				
베실레이트염 (mg)	미세결정성 셀룰로오즈 (mg)	건조 옥수수 전분(mg)	스테아르산 마그네슘(mg)	캡셀의 총중량 (mg)
1.736	38.014	10.00	0.250	50
3.472	76.028	20.00	0.500	100
6.944	72.556	20.00	0.500	100
13.889	145.111	40.00	1.00	200

[실시예 4]

암로디핀의 베실레이트염의 멸균 수용액제의 제조방법

염화나트륨을 주사용수에 용해시키고 프로필렌 글리콜을 이 용액과 혼합시킨다. 암로디핀의 베실레이트염을 가하고, 용해되면 추가의 주사용수를 가하여 목적하는 농도(1mg/ml)의 암로디핀이 수득되도록 용적을 조절한다. 이어서, 용액을 멸균용 필터를 통해 여과시키고, 비경구 투여(예 : 정맥내 투여)에 사용하기에 적절한 멸균 용기(예 : 앰플)에 충전시킨다.

상기 방법을 사용하여 표 5에 기재된 제형을 제조한다.

[표 5]

멸균 수용액제		
	(1)	(2)
암로디핀의 베실레이트염	1.389g	1.389g
염화나트륨	9.000g	9.000g
프로필렌 글리콜	200.000g	400.000g
주사용수	1 l 가 되도록	1 l 가 되도록

[실시예 5]

암로디핀의 베실레이트염의 또 다른 제조방법

암모늄 벤젠설포네이트(0.943g)를 공업용 메틸화 주정(10ml)중 암로디핀 염기(2g)의 슬러리에 가하고, 수득된 용액을 10분 동안 환류가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 5℃에서 1시간 동안 과립화시킨다. 암로디핀 벤젠설포네이트를 여과시키고, 공업용 메틸화 주정(2×2ml)으로 세척하고, 진공하에 건조시킨다.

수득량 : 1.9g(이론치의 70%)

융 점 : 201.0℃

원소분석 (%)

실측치 : C ; 54.98, H ; 5.46, N ; 4.90.

계산치 : C ; 55.07, H ; 5.51, N ; 4.95.

(57) 청구의 범위

청구항 1

암로디핀의 베실레이트염.

청구항 2

제1항에 따른 앙로디핀의 베실레이트염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 함유하는 심장질환 또는 고혈압을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 따른 앙로디핀의 베실레이트염이 부형제와 혼합되어 함유된 정제.

청구항 4

제3항에 있어서, 부형제가 압착보조제, 정제에 광택을 부여하는 첨가제, 봉해제 및 윤활제를 함유하는 정제.

청구항 5

제4항에 있어서, 부형제가 미세결정성 셀룰로즈, 무수 이염기성 인난칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 스테아르산 마그네슘을 함유하는 정제.

청구항 6

제1항에 따른 앙로디핀의 베실레이트염이 부형제와 혼합되어 함유된 캡셀제.

청구항 7

제6항에 있어서, 부형제가 불활성 희석제, 건조된 봉해제 및 윤활제를 함유하는 캡셀제

청구항 8

제6항에 있어서, 부형제가 미세결정성 셀룰로즈, 건조된 옥수수 전분 및 스테아르산 마그네슘을 함유하는 캡셀제.

청구항 9

앙로디핀의 베실레이트염을 함유하는 비경구 투여용 멸균 수용액.

청구항 10

제9항에 있어서, 10 내지 40% w/v의 프로필렌 글리콜을 함유하는 멸균 수용액.

청구항 11

제9 또는 10항에 있어서, 약 1% w/v의 염화나트륨을 함유하는 멸균 수용액.